

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-519370

(P2002-519370A)

(43) 公表日 平成14年7月2日(2002.7.2)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード <sup>*</sup> (参考)
A 6 1 K 9/48		A 6 1 K 9/48	4 C 0 7 6
7/00		7/00	T 4 C 0 8 3
31/135		31/135	4 C 0 8 6
31/165		31/165	4 C 2 0 6
31/4409		31/4409	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 23 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-557818(P2000-557818)  
 (86) (22) 出願日 平成11年7月5日(1999.7.5)  
 (85) 翻訳文提出日 平成13年1月9日(2001.1.9)  
 (86) 国際出願番号 P C T / F R 9 9 / 0 1 6 1 4  
 (87) 国際公開番号 W O 0 0 / 0 1 3 7 1  
 (87) 国際公開日 平成12年1月13日(2000.1.13)  
 (31) 優先権主張番号 9 8 / 0 8 6 6 4  
 (32) 優先日 平成10年7月7日(1998.7.7)  
 (33) 優先権主張国 フランス (F R)  
 (81) 指定国 E P (A T, B E, C H, C Y, D E, D K, E S, F I, F R, G B, G R, I E, I T, L U, M C, N L, P T, S E), A U, B R, C A, C N, J P, M X, U S, Z A

(71) 出願人 ビエール、ファール、メディカマン  
 フランス国ブローニュ、ビヤンクール、ブラス、アベル、ガンス、45  
 (72) 発明者 バスカル、ロンバルダン  
 フランス国サン-モーリス、リュ、アドリアン、ダマリクス、6  
 (72) 発明者 ジャン-ルイ、グロッシオール  
 フランス国サン-ジェルマン-レ-コルベール、スカル、ペー、ロンサール、9  
 (72) 発明者 モニク、セイエ  
 フランス国ソー、アブニュ、フォントネル、9  
 (74) 代理人 弁理士 吉武 賢次 (外3名)  
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 硬カプセル充填用チキソトロピー製剤

## (57) 【要約】

本発明は、室温下でカプセル充填するための、活性物質を含有する液体またはペースト状チキソトロピー組成物に関する。該組成物は充填ノズルを通過する際に剪断作用によって流体となり、次いで充填後それらの粘度が十分な強度を伴い、かつ急速に回復してカプセルの2部分間での漏出を防ぐ。該組成物は、それらの流動学的性質が充填に、また粘度の最適なチキソトロピー的回復に特に適合していることを特徴とする。好ましくは、それらは両親媒性賦形剤を支持する分散系の形態である。該組成物は液体、ペースト状および固体であっても活性物質の製剤を可能にする。

BEST AVAILABLE COPY

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

室温下での硬カプセル充填を意図した、1以上の活性物質を含有する液体またはペースト状チキソトロピー組成物であって、

複素弾性率 $G^*$ が約100Paより大きく、

相移動 $\delta$ が約45°より小さく、

剪断速度が増すにつれその粘度が低下し、

一定の剪断速度 $\gamma_0$ の作用の下で該組成物の粘度が経時的に遅延して低下し、 $\gamma_0$ が100～1000s<sup>-1</sup>であるとき、10mPa・s～約10,000mPa・sの平衡値 $\eta_0$ において安定であり、かつ

剪断速度を0とした後、該組成物の複素弾性率および相移動が1時間未満の時間 $t$ の後に回復して、 $G^*$ および $\delta$ 値がそれぞれ約100Paより大きくなり、約45°より小さくなる、組成物。

## 【請求項2】

$G^*$ が1000Paより大きく、および／または

$\delta$ が25°より小さく、および／または

$\gamma_0$ が100～1000s<sup>-1</sup>であるとき、 $\eta_0$ が100～1500mPa・sであり、および／または

$t$ が30分より小さい、

請求項1に記載の組成物。

## 【請求項3】

連続分散相、分散相および少なくとも1種の活性物質を含有する製剤である、請求項1または2に記載の組成物。

## 【請求項4】

連続相が3～15のHLBを有する両親媒性エステル、より具体的にはポリグリコール化グリセリドなどの少なくとも1種のビヒクルからなる、請求項3記載の組成物。

## 【請求項5】

分散相が親水性または疎水性熱生成シリカ粒子およびエチレンオキシド／プロピレンオキシド共重合体（なお、後者を連続相と併用すると、約20までの範囲のHLB値を達成できる）から選択される、請求項3または4に記載の組成物。

【請求項6】

活性物質が、液体、ペースト状、または固体である、請求項3～5のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項7】

活性物質が塩酸ミルナシプラン、バクイマスト、ニフェジピン、トリアンテレイン、塩酸アルミニウム、サリチル酸ナトリウム、バンコマイシン、パラメタドンおよびグリセオフルビンから選択される、請求項6に記載の組成物。

【請求項8】

本発明の製剤の分散相が製剤の1～30% m/mを表す、請求項3～7のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項9】

本発明の分散系の分散相が製剤の5～15% m/mに相当する、請求項8に記載の組成物。

【請求項10】

硬カプセルがゼラチン、またはヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの硬カプセルの形態においてゼラチンの使用の機能を満たし得る他のいずれかのセルロースポリマーからなる、請求項1～9のいずれか1項に記載の組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明は、室温下で硬カプセルと呼ばれる硬いケーシングをもつカプセルを充填することを意図した、1以上の活性物質を含有するチキソトロピー性の医薬または獣医用、食餌療法用もしくは化粧用組成物に関する。

## 【0002】

「室温」とは、実質的には15～30℃の温度を意味するものと理解される。

## 【0003】

2種のカプセル、すなわち軟質ケースおよび硬質ケースをもつカプセルが経口、直腸または腔投与を意図した医薬品に使用されている。

## 【0004】

個々の液体またはペースト状の医薬組成物は通常軟カプセルで提供される。しかしながら、軟カプセルの製造工程は複雑なプラントに使用や専門の金型技術者を必要とするので、経済的な理由から硬カプセルを使用するのが好ましい。

## 【0005】

硬カプセルは通常、粉末および顆粒などの固形物質の充填に用いられる。いくつかの場合において、硬カプセルに固形物質を充填することは、一方では有効および有毒物質（抗癌剤、ホルモン）など、特に危険であることがわかっているものを取り扱う際に粉塵の混入が起ること、および他方では活性物質の用量がわずかである際には、ある硬カプセルと別の硬カプセルとでは充填が不均一となるといった特定の技術上の問題をはらんでいる。

## 【0006】

硬カプセルに充填する前に固形活性物質を液体ビヒクルと混合するのはこのためである（米国特許第H 672号）。

## 【0007】

また、硬カプセルの充填に液体ビヒクルを使用することにも、本体と硬カプセルの上部との間に液体が流れ出るので問題が生じる。一般に漏出は硬カプセルを密封することで避けられる（欧州特許第488181号および国際特許出願WO-91/02520）。この密封操作は特別な技術知識と多大な付加コストを負

う付加工程を必要とする。

【0008】

硬カプセルを密封するための別法が提案されている。それは、溶解または分散状態の活性物質を含有する組成物を硬カプセルに充填することにある。同組成物は液体またはペースト状であって、充填中の粘度は低く、次いで硬カプセルの内部で増粘する。

【0009】

「温充填」と呼ばれる最初の充填方法によれば、室温下でペースト状である組成物を加熱によって減粘する（欧州特許第EP-49909号）。この方法は、ある抗癌剤、ビタミンおよび抗生物質などの熱敏感性活性物質に適用することができない。

【0010】

「室温充填」と呼ばれる第2の充填方法によれば、英国特許第1590864号は、

H a a k e 粘度計で450回転/分で測定した場合、 $20 \pm 1^{\circ}\text{C}$ における粘度が $500 \sim 5000 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 、好ましくは $1000 \sim 3000 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ であり、かつ

表面張力が20ダイン/cmより大きい、好ましくは30ダイン/cmより大きい、

組成物を提供する。

【0011】

しかしながら、英国特許第1590864号は組成物の静止粘度がどれくらいでなければならないのかは明示されていない。

【0012】

さらに、前者2つを併用する第3の充填方法が欧州特許第49909号に記載されている。この方法によれば、液体パラフィン、水素化ヒマシ油およびコロイド状シリカを含有する剪断減粘性組成物を $40^{\circ}\text{C}$ に加熱する。

【0013】

出願人は、先行技術の硬カプセル充填用組成物の剪断減粘性は、硬カプセルの

適切な充填を確保するために必要ではあるが、なお不十分であることがわかるということを実証している。

【0014】

これは、硬カプセル中の静止製剤が、充填後、硬カプセルの2部分間での漏出を避けるに十分に強固に、とりわけ十分に速く再構築することも確認しなければならないからである。

【0015】

従って、絶対的に、静止中の組成物の粘稠度が硬カプセルの2部分間に組成物が流出することを避けるに十分であることが必要がある。

【0016】

原料の中で、通常充填組成物として使用されているのはポリエチレングリコール類である。ポリエチレングリコール類はそれらの親水性によって充填組成物の水溶性有効成分を溶かすことを意図したものである（欧州特許第276116号、同第488181号および同第49909号）。

【0017】

ポリエチレングリコール類、さらに詳しくは平均分子量の小さいポリエチレングリコール類を連続相として充填組成物に配合することは、重大な物理化学的相互作用の問題およびそれによる安定性の問題をはらんでいる。

【0018】

特に、これらのポリエチレングリコール類は吸湿性であって、水をゼラチンから連続相に誘引して、保存中にケースをもろく、弱くする。

【0019】

本発明の充填組成物は、有利なことに、硬カプセルのケースを弱くする危険性をもたらすポリエチレングリコール、さらに詳しくは平均分子量の小さいポリエチレングリコールを含まない。

【0020】

本発明の目的は、室温下での硬カプセルの充填を容易にし、通常この種の医薬投与形に推奨される密封を利用する必要がなく、硬カプセルの2部分間での漏出がないことを保証する、1以上の活性物質を含有する「チキソトロピー」組成物

と呼ばれる組成物を提供することである。

#### 【0021】

本発明の製剤の流動学的性質により、室温下での効果的な充填および充填した硬カプセルから漏出がないことが保証される。

#### 【0022】

液体またはペースト状のチキソトロピー組成物は、剪断が増す作用の下での見掛けの粘度の低下により証明される剪断減粘性を有していることを呼び起こされる。さらに、剪断条件のいずれの変動も構造上の改変を経時的に遅延させる。このように、特に剪断が停止した後に粘度の段階的、全体的または部分的回復が認められる。

#### 【0023】

特に製剤の粘度の表示として選ばれた流動学的パラメーターとしては、  
複素弾性率  $G^*$ （この値が大きいほど研究中の製品は厚くなり、この複素弾性率はその物質の弾性および粘性の合成である）、および  
 $0^\circ \sim 90^\circ$  の相移動  $\delta$ （ $45^\circ$  より大きい相移動は主として粘性を特徴付けるものであり、逆に  $45^\circ$  より小さい相移動は主として構築された物質に特徴的な弾性を示すことが知られている）  
がある。

#### 【0024】

本発明は、室温下での硬カプセル充填を意図した、1以上の活性物質を含有する液体またはペースト状チキソトロピー組成物であって、

複素弾性率  $G^*$  が約  $100 \text{ Pa}$  より大きく、

相移動  $\delta$  が約  $45^\circ$  より小さく、

剪断速度が増すにつれその粘度が低下し、

一定の剪断速度  $\gamma_0$  の作用の下で該組成物の粘度が経時的に遅延して低下し、  
 $\gamma_0$  が  $100 \sim 1000 \text{ s}^{-1}$  であるとき、 $10 \text{ mPa} \cdot \text{s} \sim 10,000 \text{ mPa} \cdot \text{s}$  の平衡値  $\eta_0$  において安定であり、かつ

剪断速度を0とした後、該組成物の複素弾性率および相移動が1時間未満の時間  $t$  の後に回復して、 $G^*$  および  $\delta$  値がそれぞれ約  $100 \text{ Pa}$  より大きくなり、

約 $45^{\circ}$ より小さくなる、  
組成物に関する。

【0025】

従って本発明の組成物は、一方ではそれらの剪断減粘性質、すなわち剪断強度が増すときにそれらの粘度が低下する性質、他方では一定の剪断に対するそれらの粘度の経時的低下により定義される。

【0026】

従って、本発明の構成は、供給ホッパーからまさに分配ノズルまで攪拌を供することによって生じる剪断効果のために、硬カプセル充填機内で減粘される。この特性によって、特に硬カプセルの充填が容易になる。

【0027】

それぞれの剪断速度に対し、本発明の組成物の粘度は経時的に低下し、最終的に $\eta_{\infty}$ で示される平衡値で安定する。本発明の組成物は $100\text{ s}^{-1}$  および $1000\text{ s}^{-1}$  で $10\text{ mPa}\cdot\text{s} \sim 10,000\text{ mPa}\cdot\text{s}$ 、好ましくは $100\text{ mPa}\cdot\text{s} \sim 1500\text{ mPa}\cdot\text{s}$ の平衡粘度を有する。先行技術（米国特許第4450877号）のある工程で必要とされる加熱操作を利用する必要は全くない。

【0028】

本発明の組成物はまた、経時的に遅延する粘稠度の著しい回復によって定義される。

【0029】

硬カプセル充填機内で減粘される本発明の組成物は、充填カプセルから漏出する危険性を避けるため、十分な静止時間の後にもとの粘度に回復する。

【0030】

本発明の製剤は、 $G^*$  値が $100\text{ Pa}$ より大きく、好ましくは $1000\text{ Pa}$ より大きく、および／または $\delta$ 値が $45^{\circ}$ より小さく、好ましくは $25^{\circ}$ より小さく、および／または回復時間 $t$ が1時間未満、好ましくは30分未満であり、および／または剪断速度が $100 \sim 1000\text{ s}^{-1}$ であるときに $\eta_{\infty}$  値が $100\text{ mPa}\cdot\text{s} \sim 1500\text{ mPa}\cdot\text{s}$ であることを特徴とする。

【0031】



ひと度回復が完了すれば、 $G^*$  は100Paより大きく、好ましくは1000Paより大きく、かつ $\delta$  は45°より小さく、好ましくは25°より小さい。

#### 【0032】

本発明の範囲内で用いられる硬カプセルは、ゼラチン、セルロースポリマー（ヒドロキシプロピルメチルセルロースなど）、または硬カプセルの形態でゼラチンの使用の機能を満たすことができるその他のいずれかのポリマーからなる。

#### 【0033】

好ましい具体例によれば、本発明のチキソトロピー組成物は液体またはペースト状の連続分散相、粒子状またはミセル状の粘度調整分散相、ならびに溶解および／または分散状態で存在する少なくとも1種の活性物質を含有する分散系である。

#### 【0034】

本発明の分散相は、親水-親油バランス（HLB）に関するその広い極性範囲を特徴とする。本発明のこれらの分散相の製剤に用いられる原料は、それ自体が親水性、親油性または両親媒性である液体および固体の有効成分を溶解または分散させるHLBが可変である親水性、親油性または両親媒性を有する。

#### 【0035】

これらの組成物の連続相は有利には、油類、それらの誘導体、さらに詳しくはGattefosseから販売されているLABRASOL（登録商標）およびLABRAFIL（登録商標）のような両親媒性ポリグリコール化グリセリドなどの、3～15のHLBを有する両親媒性エステルといった少なくとも1種のビヒクルからなる。

#### 【0036】

親水性傾向を有する両親媒性ビヒクルの使用は、先行技術の親水性ポリエチレングリコールの良好な代替物に相当する。ポリエチレングリコールを除けば、硬カプセル用の液体またはペースト状チキソトロピー製剤に便宜に用いられる製品はむしろ親油性である（英国特許1590864号、米国特許第4450877号、同第H672号、欧州特許第461290号）。

#### 【0037】

先行技術の賦形剤とは異なり、本発明の範囲内で用いられる親水性傾向を有する両親媒性連続相は、それらがそれぞれ溶解するにせよ分散するにせよ、親水性、親油性または両親媒性有効成分に理想的に適していることがわかる。

#### 【0038】

本発明の組成物の粘度調整分散相は、Degussaから販売されているAEROSIL（登録商標）などの、平均サイズが5～50 nm、好ましくは7～20 nmであり、固有表面性が10～450 m<sup>2</sup>/g、好ましくは70～410 m<sup>2</sup>/gである親水性または疎水性熱生成シリカ（silice pyrogenee）粒子、およびICIから販売されているSYNPERONIC（登録商標）製品などのエチレンオキシドとプロピレンオキシドとの共重合体、ならびにそれらの混合物から選択され得る。

#### 【0039】

分散相と連続相との併用により、約20までの範囲のHLB値を達成することができる。

#### 【0040】

本発明の組成物の粘度調整分散相は、製剤の好ましくは1～30 %m/m、さらに好ましくは5～15 %m/mに相当する。

#### 【0041】

本発明のチキソトロピー組成物製剤に用いられる賦形剤は、処方することが望まれる活性物質に対して不活性である、医薬上許容される賦形剤から選択される。

#### 【0042】

さらに、これらの賦形剤は硬カプセルのケーシングに適合する賦形剤から選択される。

#### 【0043】

本発明のチキソトロピー組成物製剤に用いられる賦形剤は、有利なことに、親水性および親油性双方の活性物質を溶解または分散させる、可変の親水－親油バランス（HLB）をこれらに対して有する親水性、親油性または両親媒性を付与されている。ジビクルのHLBはLABRAFIL（登録商標）M1944CSおよびAEROSIL（登録商標）との併用に関する4±1から、LABRASOL（登録商標）およびSYNPERON

IC（登録商標）との併用に関する  $20 \pm 1$  まで変化する。

【0044】

本発明の組成物は、液体またはペースト状でもよいが、例えば塩酸ミルナシプラン（水に対する溶解度  $600 \text{ g/l}$ ）、バキマスト（水に対する溶解度  $0.23 \text{ g/l}$ ）、ニフェジピン、トリアンテレン、塩酸アルミニウム、サリチル酸ナトリウム、バンコマイシン、パラメタゾンおよびグリセオフルビンなどの固体であってもよい活性物質を含有する。

【0045】

本発明の範囲内で用いられる硬カプセルはゼラチン、またはヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの、硬カプセルの形態においてゼラチンの使用の機能を満たし得る他のいずれかのセルロースポリマーからなる。

【0046】

本発明はこれらの例に限定されず、当業者ならば記載された組成物において液体でもペースト状でも、あるいは固体であろうとも選択したいずれの活性物質をも容易に含めることができよう。

【0047】

本発明はまた、化粧用、食餌療法用、医薬または獣医用製剤における前記の組成物の使用に関する。

【0048】

以下、添付の図面を参照しながら、実施例を挙げて本発明を説明する。

【0049】

【実施例】

実施例 1 ～ 7

a) 分散系の調製

それぞれ連続相、分散相および有効相を含有する 7 種の分散系を調製した。

連続相は、LABRAFIL M1944CS（登録商標）（ $\text{HLB} = 4 \pm 1$ ）または LABRASOL（登録商標）（ $\text{HLB} = 14 \pm 1$ ）などの両親媒性エステルからなる。この段階で、本発明の範囲内で使用することができる両親媒性エステルは  $3 \sim 15$  の  $\text{HLB}$  を持ってよいというべきである。

## 【0050】

分散相は、AEROSIL 200 V (登録商標) (親水性熱生成シリカ)、AEROSIL R 974 (登録商標) (疎水性熱生成シリカ) およびSYNPERONIC PE/F 68 (登録商標) (29±1のHLBを有するエチレンオキシド/プロピレンオキシド共重合体) から選択した。選択した分散相がSYNPERONIC (登録商標) であるときは、分散相のHLBは約20まで増加した。

## 【0051】

活性物質は塩酸ミルナシプラン (水に対する溶解度が600 g/lである固体) およびバキマスト (水に対する溶解度が0.23 g/lである固体) から選択した。

## 【0052】

分散相としての熱生成シリカを含有する製剤は、有利には1000～3000回転/分で激しく攪拌しながら両親媒性エステルにシリカを徐々に加えることによって得た。次いで混合物を減圧下に置き、シリカを配合した後均一になるまで攪拌を続けた。分散相としてのSYNPERONIC (登録商標) を含有する製剤は、有利には400～800回転/分で適度に攪拌しながら、両親媒性エステルにSYNPERONIC (登録商標) を徐々に加えることによって得た。次いで混合物を減圧下に置き、均一になるまで攪拌を続けた。

## 【0053】

製剤が粘度調整分散相としてAEROSIL (登録商標) またはSYNPERONIC (登録商標) のいずれを含有している場合でも、選択した活性物質をいつも室温下で適度に攪拌しながら両親媒性エステル/分散相混合物に加えた。各分散系の組成は下記の表1に詳細に示されている。

## 【0054】

b) 流動学的性質

次に7種の製剤の流動学的性質を、剪断減粘性および粘稠度の回復に関して調べた。

b1) 剪断減粘性は、回転制御応力レオメーター (Carri-Med CSL 100) で流動レオロジーに関して25℃で求めた。

## 【0055】

「剪断速度の関数としての応力」、すなわちレオグラムをそれぞれの分散系に対してプロットする。レオグラムにより、剪断強度が増したときに製剤が減粘を受ける能力を確認することができる。

## 【0056】

粘度は剪断速度に対する応力の比として定義されるので、凸型曲線は剪断速度に対する粘度の低下、すなわち剪断減粘挙動を表し、一方、凹型曲線は剪断速度に対する粘度の増加、すなわち剪断増粘挙動を表す。

## 【0057】

図1は、2種の分散系、分散系4および分散系5についてのレオグラムを示し、それらの組成は上記の表Iに示されている。分散系4についてのレオグラムの線は凸型であり、このことは分散系4が剪断減粘であることを意味し、本発明の組成物の基準の1つを満たすが、製剤5に対するものは凹型であり、剪断増粘性を示している。

## 【0058】

表Iでは、各分散系のレオグラムに照らして、認められた剪断減粘性または剪断増粘性を明示している。

## 【0059】

これらの製剤はまた、従来型の硬カプセル充填機に関するものと同じオーダーの大きさの一定剪断速度も受けていた（機械内の直線については $100\text{ s}^{-1}$ 、また注入ノズルの排出口の細口部では $1000\text{ s}^{-1}$ ）。

## 【0060】

各剪断速度に対して、経時的な粘度の低下が見られ、最終的に $\eta_0$ で示される平衡値で安定する。結果は表Iに示されている。

## 【0061】

7種の分散系は、 $100\text{ s}^{-1}$ または $1000\text{ s}^{-1}$ の剪断速度で $100\text{ mPa}\cdot\text{s} \sim 5000\text{ mPa}\cdot\text{s}$ の平衡粘度を有する。

## 【0062】

結論として、これらの粘度の値は硬カプセルの自動充填に適していることがわ

かる。米国特許第4450877号の著者らが推奨しているように、充填温度を上げることによってさらに本チキソトロピー分散系を減粘する必要は全くない。

b2) チキソトロピーの回復に関し、長期間漏出がないことを保証する流動学的条件を、制御応力Couette型回転式レオメーター (Carri-Med CSL100) において25℃で動的レオロジーを測定した。

#### 【0063】

この研究様式は流動レオロジーとは異なり、流動というよりかなり小さい歪みしか与えない可能性があるので、「静止」物質の粘稠度の評価ができる。

#### 【0064】

7種の分散系を $1000\text{ s}^{-1}$ で15分間、予備剪断した。

#### 【0065】

粘稠度の回復を同定するのに用いるパラメーターは、回復の大きさ (%で表示)、回復後の複素弾性率 $G^*$  (パスカルで表示) および剪断を停止して1時間後の相移動 $\delta$  (°で表示) および $G^*_{0.5}$  に対して回復が50%に達する時間 $t_{0.5}$  である。結果は上記表Iに要約されている。

#### 【0066】

剪断減粘分散系1、2、3、4、6および7の粘稠度の回復率%は100%に等しい。従って回復は完全である。1時間後の $G^*$  値の回復は完全であり、製剤1、4および7に関しては100Paより大きいが、製剤5および6に関しては100Paより小さく、それぞれ5および70Paの値に達している。

#### 【0067】

回復後、分散系5 (71°に等しい) を除くすべての分散系の $\delta$ は25°より小さい。

#### 【0068】

5種の剪断減粘分散系の $t_{0.5}$  は30分より小さい。  
従って、分散系1、2、3、6および7はそれらの粘稠度で急速かつ完全に回復し、著しいものである。

#### 【0069】

図2は、分散液2および4に関して時間の関数としての $G^*$  の変化を示す。分

分散系2の粘稠度の回復が極めて急速であって ( $t_{s.0. \%} = 1$  秒)、著しく (回復後の  $G^* = 1400 \text{ Pa}$ )、分散系4のそれはより遅いが ( $t_{s.0. \%} = 23$  分) 著しいものである (回復後の  $G^* = 900 \text{ Pa}$ )。

【0070】

c) 硬カプセルの安定性の検討

分散系の流動学的性質を研究し、それらを室温下で工業用充填機を用いてサイズ1の従来の閉鎖型硬カプセルに分配した。系統的に1.5%未満の、充填硬カプセル質量変動係数で充填を行った。

【0071】

カプセルのケーシングに漏出および変形がないことを確認するために、充填した硬カプセルを乾燥器内 ( $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$  および  $60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ ) で12か月保存した。製剤5および6を含有するカプセルのみが保存中に漏出した。

【0072】

d) *in vitro*における硬カプセルの放出研究

「溶解試験」 ( $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  の水、 $100 \text{ tpm}$ ) で行う *in vitro* 放出研究を行った。製剤1および2についての結果を、それぞれ図3および4に示す。

連続相が親水性であればあるほど、塩酸ミルナシプラン (固体水溶性活性物質) の放出は速くなる。

【0073】

用いた操作条件下では、親水性傾向を有する両親媒性エステル ( $\text{HLB} = 14$ ) を含有する製剤2 (図4) は親油性傾向を有する両親媒性エステル ( $\text{HLB} = 4 \pm 1$ ) を含有する製剤1 (図3) よりも非常に速く有効成分を放出する。

【0074】

従って、連続相の選択によって有効成分の放出速度を調整することが可能となる。

【0075】

【表1】

表 I : 分散例の組成および臨界流動学的パラメーター

実施例	製剤: 実 連統相 分散相 有効成分 (% m/m)	チキソトロピー特性決定						安定性: 25±2℃: 60%±5% RH (12ヶ月)		
		剪断減粘		チキソトロピーの回復						
		レオグラム 応力 =f(速度)	100S <sup>-1</sup> 時の $\eta_{sp}$ (mPa.s)	1000S <sup>-1</sup> 時の $\eta_{sp}$ (mPa.s)	回復率 (%)	回復後の $\eta^*$ (Pa)	回復後の $\delta$ (*)			
1	LABRAFIL M1944CS(登録商標) AEROSIL 200V(登録商標) 塩酸ミルナシブラン	90% 10% 4%	96% 10% 4%	710	360	100	3100	5	21秒	安定
2	LABRASOL(登録商標) AEROSIL 200V(登録商標) 塩酸ミルナシブラン	94% 6% 4%	96% 6% 4%	390	190	100	1400	8	1秒	安定
3	LABRASOL(登録商標) SYNPERONIC PE/F68(登録商標) 塩酸ミルナシブラン	88% 12% 7%	93% 12% 7%	810	600	100	2100	17	12分	安定
4	LABRAFIL M1944CS(登録商標) AEROSOL R974(登録商標) BAQUIMAST(登録商標)	90% 10% 5%	95% 10% 5%	1020	980	100	900	12	23分	安定
5	LABRASOL(登録商標) AEROSIL R974(登録商標) 塩酸ミルナシブラン	90% 10% 4%	96% 10% 4%	510	1100	-	5	71	-	漏出
6	LABRAFIL M1944CS(登録商標) AEROSIL 200V(登録商標) 塩酸ミルナシブラン	96% 4% 4%	96% 4% 4%	140	110	100	70	21	6秒	漏出
7	LABRASOL(登録商標) SYNPERONIC PE/F68(登録商標) 塩酸ミルナシブラン	70% 30% 4%	96% 30% 4%	4800	2300	100	18 780	12	12分	安定

【図面の簡単な説明】

【図 1】



本発明の実施例4の製剤のレオグラムおよび実施例5の組成物のレオグラムを示す。その流動学的性質は本発明の基準を満たさない。

応力（パスカル）をy軸上にプロットし、剪断速度（ $\text{s}^{-1}$ ）をx軸上にプロットしている。

【図2】

本発明の2種の製剤、実施例2のものおよび実施例4のものの粘稠度における回復の時間依存性を示す。

パスカルで表した複素弾性率をy軸上にプロットし、時間をx軸上にプロットしている。

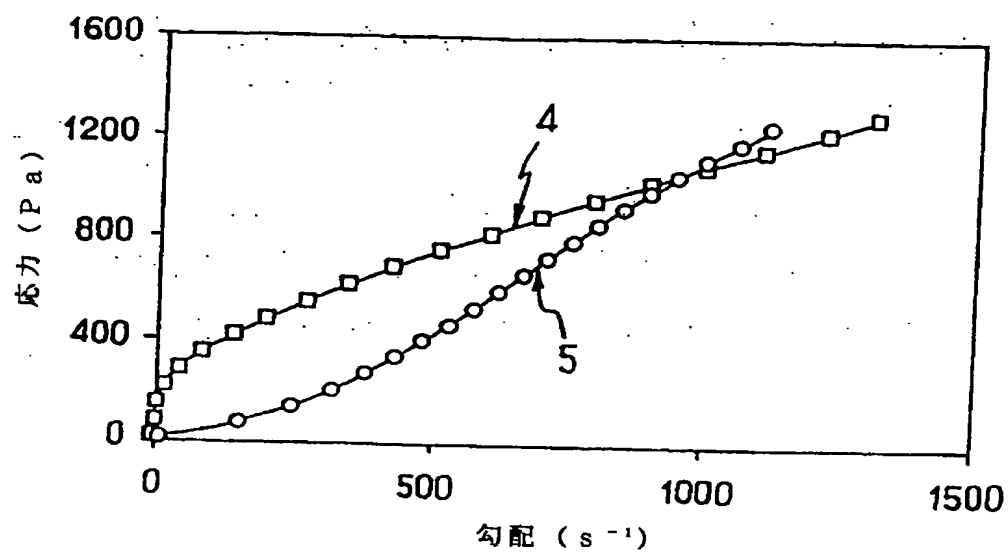
【図3】

それぞれ実施例1の製剤および実施例2の製剤の溶解度をパーセンテージとして（y軸上）、代表的に時間および分で表した（x軸上に）時間の関数として表している。

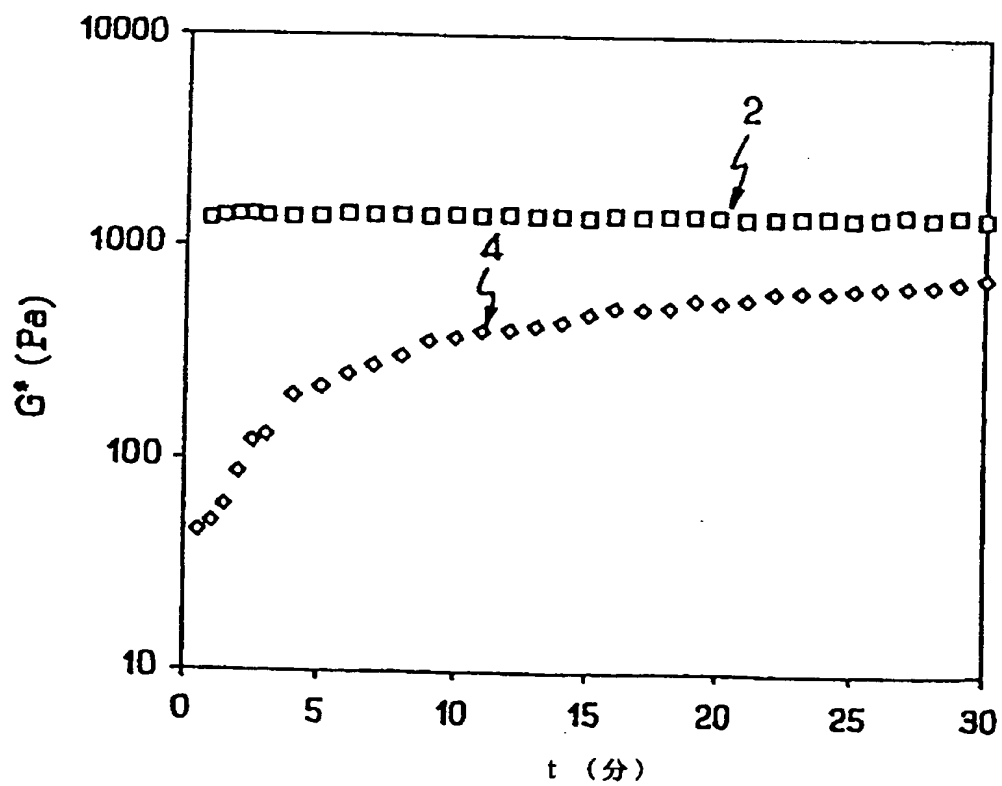
【図4】

それぞれ実施例1の製剤および実施例2の製剤の溶解度をパーセンテージとして（y軸上）、代表的に時間および分で表した（x軸上に）時間の関数として表している。

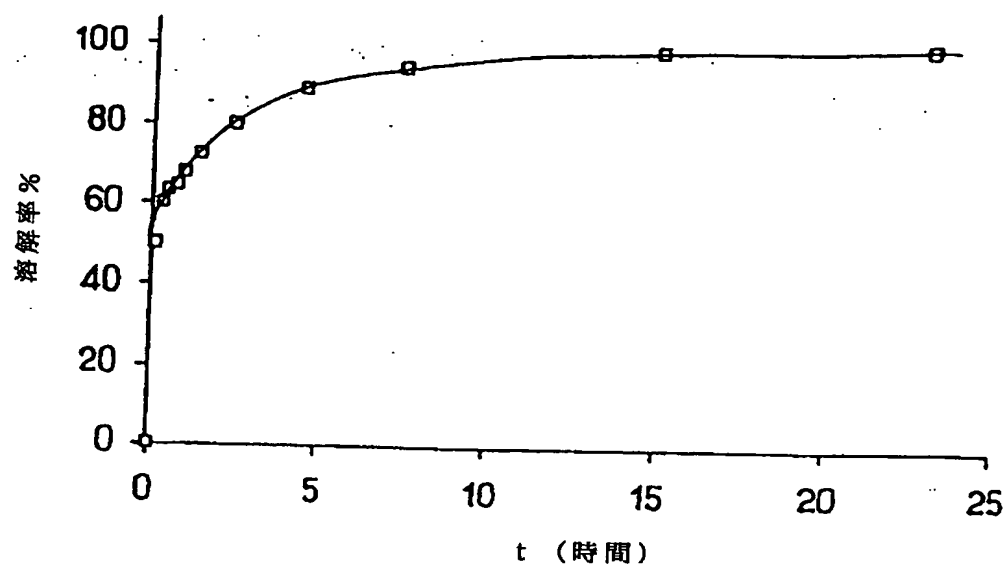
【图1】



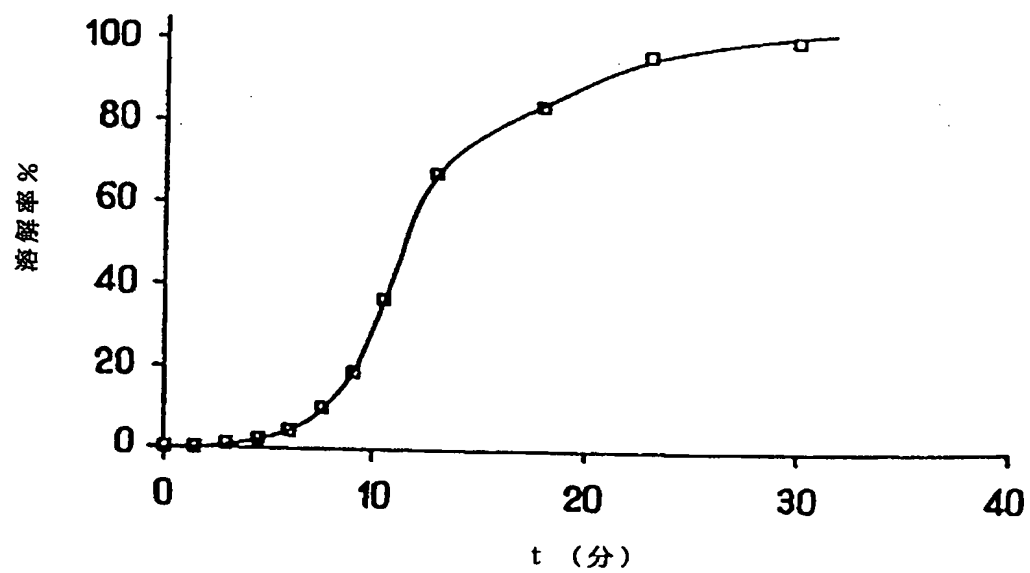
【图2】



【図3】



【図4】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 the International Application No.  
PCT/FR 99/01614

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K9/48		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FR 2 365 338 A (KALI CHEMIE PHARMA G.M.B.H.) 21 April 1978 (1978-04-21) page 3, line 17 - line 22 page 6; example 3	1-6,8-10
Y	EP 0 461 290 A (HENNING BERLIN GMBH CHEMIE- UND PHARMAWERK) 18 December 1991 (1991-12-18) cited in the application the whole document	1-6,8-10
Y	EP 0 517 412 A (MERCK SHARP & DOHME LTD.) 9 December 1992 (1992-12-09) the whole document	1-6,8-10
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  21 October 1999		Date of mailing of the international search report  28/10/1999
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2840, Tr. 31 651 epo nt, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Benz, K

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int'l Application No  
 PCT/FR 99/01614

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 41622 A (R.P. SCHERER CORPORATION) 27 December 1996 (1996-12-27) page 8, line 28 - page 9, line 21 page 12, line 18 - line 25 page 13, line 18 - line 21 -----	1-10
P, Y	FR 2 761 265 A (SANOFI SOCIÉTÉ ANONYME) 2 October 1998 (1998-10-02) page 9: examples 2,3 claims 1,11 -----	1-6,8-10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/FR 99/01614

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2365338	A	21-04-1978	DE 2631214 A	26-01-1978
			DE 2652508 A	24-05-1978
			DE 2654386 A	08-06-1978
			DE 2654844 A	08-06-1978
			AU 2692777 A	18-01-1979
			BE 856756 A	12-01-1978
			DD 131344 A	21-06-1978
			DK 313277 A	13-01-1978
			ES 460642 A	16-07-1978
			FI 772160 A,B,	13-01-1978
			GR 70745 A	14-03-1983
			JP 53029917 A	20-03-1978
			NL 7707567 A	16-01-1978
			PT 66789 A,B	01-08-1977
			SE 7708040 A	13-01-1978
			US 4202888 A	13-05-1980
			ZA 7704150 A	30-05-1978
			AT 496277 A	15-02-1981
			CA 1087985 A	21-10-1980
			GB 1544576 A	19-04-1979
			IE 45448 B	25-08-1982
			IL 52472 A	30-11-1980
			NZ 184612 A	18-12-1978
EP 461290	A	18-12-1991	AT 99939 T	15-01-1994
			DE 59004243 D	24-02-1994
			DK 461290 T	21-02-1994
EP 517412	A	09-12-1992	AU 1766592 A	08-01-1993
			WO 9221348 A	10-12-1992
WO 9641622	A	27-12-1996	AU 6090196 A	09-01-1997
			BR 9608962 A	29-06-1999
			CA 2223768 A	27-12-1996
			CN 1191480 A	26-08-1998
			EP 0833621 A	08-04-1998
			JP 11507667 T	06-07-1999
FR 2761265	A	02-10-1998	AU 7052698 A	22-10-1998
			WO 9843635 A	08-10-1998

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K	31/519 31/60 31/7052 33/06	A 6 1 K 31/519 31/60 31/7052 33/06	
(72)発明者	エリー、レバール フランス国カストル、シュマン、ド、セゼ ール - バ、20		
(72)発明者	エリック、グーティ フランス国ローゼルビル、レ、コトー、 デ、マラ、36		
(72)発明者	ジョエル、ボーガレ フランス国ランタ、リュ、ド、ラ、マリー		
F ターム (参考)	4C076 AA54 AA55 BB01 CC01 CC13 CC30 CC31 CC32 DD28G DD47G EE23G FF17 GG37 4C083 AB171 AB172 AC421 AC422 AC641 AC642 AC841 AC851 AD041 AD591 CC01 DD14 EE03 4C086 AA01 AA02 BA05 BC25 CB09 DA10 DA17 EA10 HA05 MA02 MA05 MA09 MA37 MA52 MA60 NA11 ZA08 ZA43 ZB11 ZB32 ZC08 4C206 AA01 AA02 FA08 GA06 GA22 MA02 MA05 MA12 MA57 NA11 ZA12		

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**